1932
Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Gießen.
(Direktor: Prof. F. Hildebrandt.)

Über die Herabsetzung der Chloralhydratmortalität durch Cardiazol.

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

veterinär-medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Dieter Adam

appr. Tierarzt aus Weinheim (Kreis Alzey)

Gießen 1932

Druckerei Wilh. Herr

Gedruckt mit Genehmigung der veterinär-medizinischen Fakultät zu Gießen.

Referent: Prof. Hildebrandt.

Sonderabdruck aus Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie
168, 171, 1932.

Eine Reihe von früheren Untersuchungen (Mehl[1], Tartler[2], Buding[3]) beschäftigten sich mit der Farge des Antagonismus zwischen Schlafmitteln und Analepticis. Während man als selbstverständlich voraussetzen kann, daß es bei jeder analeptisch wirkenden Substanz eine Dosierung geben wird, die auf bestimmte gerade beobachtete Lebensfunktionen erregend wirkt — denn das liegt in der Definition — ist es an sich noch nicht ohne weiteres selbstverständlich, daß diese erregende Wirkung sich bei jeder Dosierung und jeder Versuchsbedingung zeigt. So gelang es Tartler z. B. bei Coffein eine Dosis festzustellen, die unzweifelhaft nicht mehr zu einer Unterbrechung des Medinalschlafes führte, während dieser Effekt mit geringeren Dosen erreicht werden konnte. Dabei handelt es sich um die Begünstigung oder Durchbrechung des komplexen Vorgangs Schlaf. Mehl erweiterte diese Versuche auf den komplexen Vorgang Tod[4]: er gab tödliche Dosen von Analepticis und beobachtete, wie die Mortalität durch Medinal beeinflußt wurde.

Dazu sind unsere jetzigen Versuche das Spiegelbild. Wir untersuchten die Beeinflussung des Schlafmitteltodes durch Cardiazol, um von dieser Seite her festzustellen, ob tatsächlich dem Cardiazol in höheren Dosen die lähmende Wirkung fehle. Dieser Fall hat außerdem ein höheres klinisches Interesse.

---

[1] Arch. f. exper. Path. **151**, 41 (1930).

[2] Ebenda **143**, 65 (1929).

[3] Ebenda **157**, 143 (1930).

[4] Hierbei spielt wohl vorwiegend die Beeinflussung des Atemzentrums eine Rolle.

Wir wählten als Schlafmittel Chloralhydrat, weil sich vielleicht durch kürzere Wirkung dieser Substanz ein zeitlicher Parallelismus mit der rasch schwindenden Cardiazolwirkung erhoffen ließ.

Die Methodik hielt sich eng an die von Mehl: Versuchstiere weiße Ratten von 100—150 g Gewicht, Injektion beider Substanzen subkutan und ortsgetrennt. Cardiazol wurde nach dem Erlöschen des Kornealreflexes gegeben.

Bei unseren Versuchen wechselten wir sowohl die Chloralhydrat- als auch die Cardiazolmenge, so daß wir gewissermaßen ein zweidimensionales Kollektiv erhielten. Daraus könnte man zwei Arten von „Regressionskurven“ ableiten, nämlich die Regression von variablen Cardiazoldosen auf eine konstante Chloralhydratmenge vice versa.

In jeder Gruppe hatten wir zehn Tiere (insgesamt 330). Die gesamten Versuche geben wir auf der Tabelle wieder. Die Zahlen auf der Tabelle bedeuten die Zahl der gestorbenen Tiere. Dadurch daß die Zahl der in jeder Gruppe verwendeten Tiere jederzeit konstant war, ersieht man sofort die relative Mortalität.

Tabelle.

Chloralhydrat in mg mal 100 g Tier	Cardiazol in mg mal 100 g Tier						
	0,0	1,0	2,5	5,0	10,0	20,0	Fraktioniert
40	1	—	—	—	—	—	—
50	4	2	2	0	0	0 (10)	—
60	5	0	1	0	0	1 (10)	—
70	5	3	3	3	5	0 (10)	—
80	9	7	5	6	7	2 (8)	1
90	10	10	10	10	10	8 (10)	8

Wir verzichten darauf, die einzelnen Regressionskurven zu besprechen. Wir ziehen nun folgendes Fazit: bei den Chloralhydratmengen bis 80 mg und Cardiazolmengen bis 10 mg finden wir ein Herabsetzen der Mortalität durch Cardiazol. Diese Behauptung kann man aufstellen, weil trotz kleiner Zahl von Versuchstieren in jeder Gruppe der Erfolg in hintereinander liegenden Gruppen sich wiederholt und einen Gang aufweist. Durch die Dosierung — bis 10 mg Cardiazol — läßt sich die Mortalität von 90 mg Chloralhydrat nicht herabdrücken. Unsere eigentliche Frage war nun, ob sich bei höheren Dosen von Cardiazol eine lähmende Komponente nachweisen ließe. Die tatsächliche Mortalität bei 20 mg Cardiazol (in der entsprechenden senkrechten Kolonne, eingeklammert angegeben) schien darauf hinzuweisen. Dabei ist jedoch zu beachten, daß die Tiere länger lebten als bei einfacher Chloralhydratgabe; sie

wachten sogar auf, liefen umher und starben später unter dem Bilde von Cardiazolkrämpfen, also nicht Lähmungserscheinungen. Im Gegensatz dazu starben die Tiere in den Versuchen von Wagner[1] bei Coffeingabe in höheren Dosen (obwohl noch subletalen) früher als ohne Coffein. Die Cardiazoldosis in unseren Versuchen liegt mehr als 100% über den tödlichen. Interessant ist es, daß die Konzentration von Cardiazol während mehrstündiger Dauer der Chloralhydratwirkung nicht so weit gesunken ist, daß keine Krämpfe mehr zustande kamen. Wir mußten erwarten, daß während der Wirkungsdauer des Narkotikums die tödliche Dosis von Cardiazol um das vielfache erhöht ist. Versuche von Mehl zeigen, daß bei einer Vorbehandlung mit 20 mg Medinal die Cardiazolmenge um das fünffache gegenüber den nicht vorbehandelten Tieren gesteigert werden mußte, um Todesfälle zu erzielen. In unseren Versuchen bei der Cardiazoldosis von 20 mg starben die Tiere entsprechend mehrere Stunden nach der Injektion, während nicht mit Cardiazol vorbehandelte Tiere nach 20—90 Minuten ad exitum kamen. Diese Zeit liegt weit außerhalb der üblichen, wenn man von dem Spättod durch Leberverfettung absieht. Der Chloralhydratschlaf — das gilt besonders auch für die höheren Dosen — ist mindestens so tief wie der bei obiger Dosis Medinal (20 mg/ 100 g Tier), nur dauert er kürzere Zeit. Am Ende des Chloralhydratschlafes ist also noch genügend Cardiazol vorhanden (etwa die Hälfte), um den Krampftod herbeizuführen, vorausgesetzt, daß die Cardiazolwirkung von der Konzentration abhängt.

Die Ratten zeigten sofort nach der subkutanen Injektion dieser großen Cardiazolmenge das Bild zentraler Erregung. So sind schon bald nach der Injektion Atmungsbeschleunigung und starke Unruhe zu beobachten, die sich im Verlauf von etwa 4 Stunden zu epileptiformen Krämpfen steigern. Die Krämpfe sind immer von kurzen Zwischenpausen unterbrochen, in denen sich das Tier annähernd normal verhält. Die Tiere erliegen den Krämpfen. Weil bei der höchsten Dosis von Cardiazol (20 mg) der Tod nicht einheitlich durch Lähmung, sondern teilweise unter Krämpfen nach dem Aufwachen erfolgt, geben wir in der entsprechenden Kolonne unserer Tabelle die Zahl der Tiere, die durch Lähmung (wahrer Chloralhydrattod) starben, uneingeklammert als tatsächlichen Erfolg an. Unter diesem Gesichtspunkt ergeben auch die Versuche bei dieser Dosis, daß Cardiazol die Mortalität und zwar gegenüber den niederen Dosen verstärkt herabsetzt, daß ihm also keine lähmende Komponente innewohnt. Die finale Mortalität fände dann ihre Er-

[1] Dissertation. Gießen 1931.

klärung in der zeitlichen Inkongruenz von Cardiazol- und Chloralhydratwirkung.

Die zeitliche Inkongruenz läßt sich vermeiden, wenn man die Cardiazolgaben fraktioniert nach dem klinischen Bilde beibringt. Wir behandelten die Tiere nur mit hohen Dosen Chloralhydrat (80 und 90 mg) vor. Die einzelne Cardiazoldosis (zwischen 1 und 5 mg liegend) wurde immer dann gegeben, wenn sich eine insuffiziente Atmung bemerkbar machte. In jeder Gruppe nahmen wir auch hier zehn Tiere. Das Ergebnis sehen wir in unserer Tabelle in der letzten senkrechten Kolonne (fraktioniert). Die Resultate sind einwandfrei bei 80 mg Chloralhydrat. Aber selbst bei 90 mg sind zwei Tiere für dauernd durchgekommen, was bei keiner anderen Medikation gelang.

Die Gesamtmenge, die fraktioniert gegeben wurde, war in jedem Falle größer (30—35 mg) als die Dosis, deren einmalige Gabe schon zum Krampftod führte. Trotzdem kam es nicht zu Krämpfen. Die Medikation erstreckte sich auf 1—1$^1/_2$ Stunden. Über die Diskrepanz dieser beiden Tatsachen können wir uns vorläufig keine Vorstellungen bilden. Jedenfalls ersehen wir bei der letzten Versuchsreihe die Überlegenheit der „klinischen" Medikation in jeder Richtung. Aber auch aus der Gesamtheit der Versuche mit einmaliger Gabe Cardiazol ergibt sich eine deutliche therapeutische Breite, d. h. Dosen, die noch keine Krämpfe machen, vermögen den Chloralhydrattod häufig zu verhindern.

Zusammenfassung.

Cardiazol vermag in großem Bereich der Dosierung den Chloralhydrattod von Ratten zu verhindern. Es findet sich keine lähmende Komponente. Es ergibt sich aber ein Optimum der Dosierung. Oberhalb dieses Optimum dauert die Cardiazolwirkung länger als die Chloralhydratwirkung; es resultiert dann ein Cardiazoltod unter Krämpfen.

Lebenslauf.

Am 26. Dezember 1907 bin ich, Dieter Adam, in Weinheim (Kreis Alzey) geboren als Sohn des Berufsschullehrers Friedrich Adam. Nach zweijähriger Volksschulvorbereitung besuchte ich das Realgymnasium zu Gießen und widmete mich nach Erwerbung des Reifezeugnisses (im Herbst) 1926 dem Studium der Veterinärmedizin an der Landesuniversität zu Gießen, das nach Bestehen der tierärztlichen Vorprüfung im Wintersemester 1928/29 mit dem veterinärmedizinischen Staatsexamen (Februar 1932) abgeschlossen wurde. Von März bis Juni 1932 war ich als Volontärassistent am Schlachthof zu Gießen tätig.